



University of Groningen

Maternal metabolism during pregnancy and lactation in the rat.

Wijkstra, Sonja

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1994

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Wijkstra, S. (1994). Maternal metabolism during pregnancy and lactation in the rat. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

De waarnemingen die in dit proefschrift worden beschreven laten opnieuw zien dat door de ontwikkeling van de "echte" placenta een hoge foetale groei mogelijk werd en dat deze ontwikkeling ingrijpende gevolgen had voor de moederlijke stofwisseling en tal van andere processen. De placenta is immers niet alleen een anatomische maar tevens een functionele barrière tussen het moederlijke en foetale compartiment. Zo is er bijvoorbeeld slechts een beperkt transport van vrije vetzuren over de placenta naar het foetale compartiment mogelijk, terwijl glucose en lactaat de placenta ongehinderd kunnen passeren. Het beperkte transport van vrije vetzuren zorgt er overigens wel voor dat deze produkten van de vetstofwisseling beschikbaar blijven voor de moederlijk stofwisseling. Hierbij komt nog dat er in de loop van de zwangerschap onder invloed van placentaire lactogene hormonen een fysiologische insuline resistentie in het spierweefsel van de moeder ontstaat waardoor de spieren, als gevolg van de verminderde glucose opname, in toenemende mate van glucose verbranding op vetzuur verbranding overgaan. Dit heeft tot gevolg dat het circulerende glucose, in steeds grotere hoeveelheden, ter beschikking komt van de foeto-placentaire eenheid, hetgeen daarom ook noodzakelijk is omdat de foeto-placentaire eenheid (placenta plus foetussen), zoals reeds opgemerkt in hoofdstuk 1, voor haar energie voorziening hoofdzakelijk is aangewezen op de verbranding van koolhydraten.

Na de baring zoekt de moeder haar nakomelingen. Om dit mogelijk te maken moeten de melkklieren bij de verwerving van nutriënten de overhand krijgen boven de andere weefsels. Een verhoogde gevoeligheid voor insuline alsmede een verhoogde lipoproteïne lipase activiteit in de melkklieren, in combinatie met een afname van deze parameters in de andere weefsels (met name in vetweefsel), stellen de melkklieren hiertoe in staat. Het is dan ook duidelijk dat de aanpassing van de moederlijke stofwisseling aan de zwangerschap

fundamenteel verschilt van de aanpassing aan de lactatie. Beide aanpassingsvarianten van de moederlijke stofwisseling werden in het kader van dit promotie-onderzoek bestudeerd.

In hoofdstuk 2 wordt de vraag behandeld hoe de stofwisseling gereguleerd wordt in ratten die tegelijk lacteren en zwanger zijn. Als zogende ratten (met een gestandaardiseerd aantal van 10 jongen) opnieuw zwanger worden, wordt onder normale omstandigheden de innesteling van de blastocyst in de baarmoederwand met ten minste 7 dagen uitgesteld. In de hier beschreven studie werd het uitstel van innesteling teruggebracht tot slechts 1 dag. Dit werd bereikt door de zogende jongen op dag 4 van lactatie gedurende een periode van 24 uur weg te halen en zolang bij een pleegmoeder te plaatsen. Zulke zwanger-lacterende dieren moeten tegelijkertijd voldoen aan de vraag naar nutriënten van zowel de jongen in de baarmoeder als aan die van de melkklieren. Vooral in de laatste week van de zwangerschap, wanneer de foetussen zeer snel groeien, stelt dit hoge eisen aan de stofwisseling van de moeder.

Insuline speelt een belangrijke rol in het behoud van de vetvoorraden van de moeder. Tijdens de zwangerschap is de insuline productie verhoogd; dit gaat toenemende afbraak van vetvoorraden tegen en zorgt ervoor dat de glucose tolerantie op peil blijft. Het in dit proefschrift beschreven onderzoek toont aan dat de basale glucose spiegels significant dalen tijdens de zwangerschap. Tevens bleek dat de insuline respons op een intraveneuze standaard injectie van glucose 2 tot 3 maal verhoogd was, de glucose tolerantie was echter onveranderd. Tezamen betekenen deze gegevens dat er inderdaad een fysiologische insuline resistentie in de weefsels van het zwangere individu bestaat. Deze wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de placentaire lactogene hormonen die op deze wijze de vraag naar insuline vergroten.

In lacterende ratten zijn zowel de basale glucose- als de basale insuline spiegel enigszins verlaagd. De glucose tolerantie lijkt wat toe te nemen; de insuline afgifte, geïnduceerd door een standaard injectie van glucose is gelijk aan die van cyclische ratten en dus veel lager dan van zwangere ratten. Hierdoor lijkt het erop dat tijdens lactatie de gevoeligheid

van de moederlijke weefsels voor insuline verhoogd is. Toch is dit vermoedelijk een vertekend beeld en waarschijnlijk het gevolg van de toegenomen opname van glucose door de melkklieren. Deze studie bevestigt dan ook dat de endocriene regulatie van de glucose stofwisseling door de eilandjes van Langerhans tijdens zwangerschap duidelijk verschilt van die tijdens lactatie. Tevens werd aangetoond dat zwanger-lacterende ratten, net als zwangere ratten maar in tegenstelling tot lacterende ratten, een sterk toegenomen insuline respons op een intraveneuze glucose injectie vertonen, terwijl de glucose tolerantie gelijk blijft. Men kan uit deze gegevens dan ook concluderen dat, hormonaal gezien, de regulatie van de glucose stofwisseling in zwanger-lacterende ratten geadapteerd is aan de toestand van zwangerschap en niet aan die van lactatie.

Hoofdstuk 3 behandelt de nutriënten-stromen in zwangere, lacterende en zwanger-lacterende ratten. Tijdens de zwangerschap domineert de opname van nutriënten door de foeto-placentaire eenheid die van de moederlijke weefsels; dit geldt in het bijzonder voor het moederlijk spierweefsel. Tijdens lactatie worden nutriënten met name door de melkklieren opgenomen. Uit ons onderzoek bleek dat in zwanger-lacterende ratten de stroom van nutriënten naar de foeto-placentaire eenheid gewaarborgd blijft; dit is niet het geval met de nutriënten voorziening van de melkklieren, omdat zelfs wanneer de moeder *ad libitum* eet, er niet in voldoende mate tegemoet gekomen wordt aan de nutriënten-vraag van de melkklieren, waardoor een goede melkgift dan ook niet gegarandeerd is. Merkwaardigerwijze echter nam de voedselopname zelfs af in zwanger-lacterende ratten: zwanger-lacterende ratten eten minder dan ratten die alleen lacteren. Om de nutriënten utilisatie in zwanger-lacterende ratten beter te kunnen vergelijken met die van "gewone" lacterende ratten, werd de hoeveelheid voedsel die beide groepen ratten toegediend kregen beperkt tot 40 g per dag. Het bleek dat de jongen in de baarmoeder van zwanger-lacterende ratten volledig aan hun trekken kwamen (zowel het geboortegewicht als de omvang van het nest was gelijk aan die van niet-lacterende *postpartum* zwangere ratten), terwijl ook de vetvoorraden van de moeder min of meer op peil gehouden werden. Echter, aan de nutriënten-vraag van de melkklieren kon nauwelijks worden voldaan zoals bleek uit de achterblijvende groei van de zogende jongen: in zwanger-lacterende ratten nam de

melkgift veel sterker af dan in lacterende ratten die alleen lacteerden en ook 40 g voedsel per dag te eten kregen. De dominantie van het nest *in utero* over de zogende jongen is in overeenstemming met de waarnemingen beschreven in hoofdstuk 2 betreffende de regulatie van de stofwisseling; daar immers werd aangetoond dat in hormonaal opzicht, zwanger-lacterende ratten zich als zijnde zwanger en niet als lacterend gedroegen. Toch is de dominantie van de jongen *in utero* paradoxaal, omdat per slot van rekening de moeder het meest geïnvesteerd heeft in het zogende nest. Gegeven deze negatieve gevolgen die een zwangerschap heeft voor de zoogprestatie, wordt het in de loop van de evolutie ontstaan van het verschijnsel uitgestelde implantatie tijdens lactatie begrijpelijk.

Op de aanpassing van de endocriene pancreas aan de toestand van zwangerschap wordt ingegaan in de hoofdstukken 4 (tweede week van de zwangerschap) en 5 (derde week van de zwangerschap). De resultaten van hoofdstuk 4 laten zien dat wanneer tijdens de zwangerschap de vraag naar insuline sterk stijgt, de eilandjes van Langerhans hierop reageren met een toename in het vermogen om insuline te synthetiseren en af te geven. Dit is een proces dat stapsgewijs plaatsvindt. Om te beginnen verhogen de aanwezige β -cellen hun vermogen om insuline te synthetiseren en af te geven. Wanneer de β -cellen eenmaal op hun maximale capaciteit functioneren maar toch nog steeds niet kunnen voldoen aan de vraag naar insuline, beginnen β -cellen zich te delen. Deze delingsactiviteit bereikt een maximum op de dagen 13-14 van de zwangerschap; er is dan een 5- tot 6-voudige toename in het aantal delingen vergeleken met niet-zwangere ratten. In het onderzoek werd de hypothese getoetst dat de toename van de insuline synthese en -afgifte en de toename in delingsactiviteit een gevolg zijn van een door de zwangerschap veroorzaakte toegenomen vraag naar insuline, waarbij de vraag opengelaten werd of het hormonen als de placentaire lactogenen zijn die daadwerkelijk de aanpassing tot stand brengen. De ratten kregen exogeen insuline toegediend tijdens de dagen 8-14 van de zwangerschap. Het bleek dat in zulke met insuline behandelde dieren de toename in insuline afgifte en de toename in delingsactiviteit van de eiland-cellen niet optraden. Sterker nog: de eilandjes bleken zelfs nauwelijks in staat om met een insuline respons te reageren op een verhoging van de plasma glucose spiegels die veroorzaakt werd door een glucose injectie.

Na beëindiging van de insuline behandeling waren de basale glucose spiegels verhoogd en waren de dieren sterk glucose-intolerant. Drie dagen na beëindiging van de insuline behandeling trad alsnog een piek in de delingsactiviteit van de eiland-cellen op. Echter, de insuline afgifte herstelde zich slechts ten dele; de effecten van de verminderde insuline afgifte op de glucose homeostase bleven tot aan het eind van de zwangerschap waarneembaar.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen met dieren die insuline kregen toegediend gedurende de dagen 14-20 van de zwangerschap (hoofdstuk 5). Insuline onderdrukte de reeds opgetreden zwangerschaps-aanpassingen van de endocriene pancreas; dit effect van insuline was dosis-afhankelijk. *In vitro* proeven wezen uit dat de activiteit van de β -cellen van de eilandjes van Langerhans van deze dieren volledig onderdrukt was; de glucagon producerende α -cellen daarentegen, werden niet beïnvloed door de insuline behandeling. De resultaten van dit onderzoek lijken de hypothese te bevestigen dat de toegenomen vraag naar insuline tijdens de zwangerschap de directe oorzaak vormt voor de waargenomen aanpassingen van de endocriene pancreas. Immers, als aan deze toegenomen behoefte naar insuline tegemoet gekomen werd door middel van exogeen insuline, traden deze aanpassingen niet op. Hoe deze aanpassing vervolgens tot stand komt, *c.q.* op welke wijze insuline de activiteit van de eilandjes van Langerhans onderdrukt, dient nader onderzocht te worden. Deze waarnemingen sluiten bijvoorbeeld de mogelijkheid niet uit dat insuline, alleen of in combinatie met hypoglycaemie, een direct remmende werking uitoefent op de β -cellen, tengevolge waarvan het algehele activiteits-niveau van de β -cellen wordt verlaagd, met als gevolg dat hormonen als placentaire lactogenen verhinderd worden om hun werking uit te oefenen.

Het probleem van de regulatie van de β -cel delingsactiviteit werd verder geanalyseerd in de experimenten die beschreven zijn in hoofdstuk 6. Hier werd gewerkt met insuline-behandelde, niet-zwangere (cyclische) ratten. De insuline afgifte en de delingsactiviteit van de eilandjes van Langerhans die uit deze ratten geïsoleerd werden daalde tot bijna nul;

dit suggereert dat tijdens een hyperinsulinaemie die tevens een hypoglycaemie veroorzaakte de β -cellen in regressie gaan; de α -cellen bleven onaangetast. Na beëindiging van de insuline behandeling steeg de basale glucose spiegel en waren de dieren nauwelijks in staat om op een glucose gift te reageren met een insuline respons. In deze glucose-intolerante toestand is er in feite sprake van een verhoogde vraag naar (endogeen) insuline. Snel na beëindiging van de insuline behandeling herstelde de insuline afgifte zich, terwijl ook een sterke toename van de delingsactiviteit van de β -cellen optrad. De resultaten van deze experimenten ondersteunen derhalve het idee dat de toegenomen vraag naar insuline als zodanig oorzaak kan zijn van toegenomen insuline afgifte en toegenomen delingsactiviteit van β -cellen. Het blijft echter de vraag hoe de eilandjes van Langerhans geïnformeerd worden over deze toegenomen vraag naar insuline.